MONOGRAPHIE DE PRODUIT

FEIBA NF

Complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré,
poudre lyophilisée et diluant pour
injection ou perfusion intraveineuse

Fraction du plasma humain qui agit sur l'inhibiteur du facteur VIII en court-circuitant son activité

Poudre lyophilisée, 400 à 1 200 unités par 20 mL, 1 750 à 3 250 unités par 50 mL
Hémostatique

Fabriqué par :
Baxter AG
A-1220 Vienne, Autriche

Importé et distribué par :
Corporation Baxter
Mississauga (Ontario)
CANADA

Date de révision :
le 17 avril 2014

Numéro de contrôle de la présentation: 164915

Date d'approbation : le 17 avril 2014

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 4
CONTRE-INDICATIONS 5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI 5
EFFETS INDÉSIRABLES 8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 11
SURDOSAGE 14
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 14
CONSERVATION ET STABILITÉ 15
PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION 15
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 15

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 16
ESSAIS CLINIQUES 17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 21
MICROBIOLOGIE 23
TOXICOLOGIE 23
RÉFÉRENCES 24

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS 30

FEIBA NF

Complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur, nanofiltré
poudre lyophilisée et diluant pour
injection ou perfusion intraveineuse

Fraction lyophilisée du plasma humain qui agit sur l'inhibiteur du facteur VIII en court-circuitant son activité

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Injection ou perfusion intraveineuse	400 à 1 200 unités par 20 ml 1 750 à 3 250 unités par 50 ml	Chlorure de sodium et citrate trisodique

DESCRIPTION

Le complexe coagulant anti-inhibiteur traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF est une fraction lyophilisée stérile du plasma humain à activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII. *In vitro*, FEIBA NF réduit le temps de céphaline activé (TCA) du plasma contenant l'inhibiteur du facteur VIII. L'activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII est exprimée en unités arbitraires. Une unité d'activité FEIBA est définie comme étant la quantité de complexe coagulant anti-inhibiteur traité à la vapeur FEIBA NF nécessaire pour réduire à 50 % de la valeur à blanc le TCA d'un plasma de référence contenant un titre élevé de l'inhibiteur du facteur VIII.

FEIBA NF contient les facteurs II, IX et X, principalement sous forme inactivée, ainsi que le facteur VII, principalement sous forme activée. Le produit renferme un nombre à peu près égal d'unités court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII et de facteurs du complexe prothrombique. Il contient en outre de 1 à 6 unités d'antigène du facteur VIII coagulant (F VIII C : Ag) par mL. Les facteurs du système producteur de la kinine n'y sont présents qu'à l'état de traces. Il ne contient pas d'héparine.

FEIBA NF reconstitué contient 4 mg de citrate trisodique x $2H_2O$ et 8 mg de chlorure de sodium par mL.

FEIBA NF a été préparé à partir de source plasma et/ou de plasma frais congelé. Les dons individuels de plasma humain sont combinés pour former des pools de plasma. Avant d'être utilisés pour la production de FEIBA NF, les pools de plasma sont analysés pour détecter la présence des séquences génomiques du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) et de type 2 (HIV-2), du virus de l'hépatite A (VHA), du virus de l'hépatite B (VHB), du virus de l'hépatite C (VHC) et du parvovirus B19 (VB19) par PCR.

Pour éviter la transmission d'agents infectieux par l'administration de FEIBA NF, les processus de fabrication établis et utilisés dans les centres de prélèvement du plasma et les laboratoires de tests du plasma sont conçus pour réduire le risque de transmission des infections virales. Ceux-ci ont notamment recours à des mesures pour la sélection des donneurs et du plasma**, ainsi que des étapes aptes à la suppression et l'inactivation du virus.

** Toutes les unités de plasma utilisées pour la production sont testées pour les taux d'ALT et sont Ag HB_s négatives, Ac VHC négatives ainsi que Ac VIH-1 et Ac VIH-2 négatives. Avant le traitement ultérieur, tous les dons individuels de plasma sont mis en quarantaine afin de pouvoir éventuellement retrouver les dons de plasma soupçonnés d'être contaminés.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

FEIBA NF (complexe coagulant anti-inhibiteur) est indiqué pour les patients atteints d'hémophilie A et B associée à la présence d'inhibiteurs pour :

- la maîtrise des épisodes hémorragiques spontanés;
- les interventions chirurgicales;
- la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.

FEIBA NF peut être utilisé dans le traitement de non-hémophiles ayant des inhibiteurs acquis contre les facteurs VIII, XI et XII si la vie du patient est mise en jeu à cause d'hémorragies importantes[5–12]. On a signalé un cas où FEIBA NF s'est avéré efficace pour le traitement d'un patient souffrant de la maladie de von Willebrand avec inhibiteur[16].

L'expérience clinique semble indiquer que les patients ayant un titre d'inhibiteur du facteur VIII inférieur à 5 UB peuvent être traités avec succès avec le facteur antihémophilique. Les patients dont le titre est compris entre 5 UB et 10 UB peuvent être traités au moyen du facteur antihémophilique ou FEIBA NF. Les patients dont le titre d'inhibiteur du facteur VIII est supérieur à 10 UB sont généralement réfractaires au traitement avec le facteur antihémophilique.

Directives pour le traitement de premier et de second choix :
CCAI = complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF
FAH = Facteur antihémophilique

	Situation clinique		
Titre d'inhibiteur du patient	Hémorragie mineure	Hémorragie importante	Chirurgie (d'urgence)
moins de 5 UB	FAH	FAH	FAH
5 à 10 UB	FAH CCAI	FAH CCAI	FAH CCAI
plus de 10 UB	CCAI	CCAI	CCAI

Une réponse inadéquate au traitement peut être due à une numération plaquettaire anormale ou à une perturbation de la fonction plaquettaire[13–15] qui existait déjà avant le traitement par FEIBA NF.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi du complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré, FEIBA NF est contre-indiqué chez les patients ayant un mécanisme de coagulation normal, ainsi que chez les patients présentant une hypersensibilité au produit.

Il ne doit pas être prescrit à des patients présentant des signes importants de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de fibrinolyse. Dans le cas des patients chez lesquels on a diagnostiqué une coronaropathie potentielle ou avérée, tout comme chez les patients ayant une thrombose et/ou une embolie aiguës (y compris l'infarctus du myocarde), l'administration de FEIBA NF se recommande uniquement en cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital du patient.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Importantes mises en garde et précautions d'emploi

Pendant la période de pharmacovigilance, des accidents thrombotiques et thromboemboliques ont été signalés après la perfusion de FEIBA, notamment après l'administration de doses élevées et/ou chez des patients présentant des facteurs de risque thrombotique (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI et EFFETS INDÉSIRABLES).

Généralités

Le complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF est indiqué uniquement chez les patients ayant des inhibiteurs circulants contre un ou plusieurs facteurs de coagulation. Il ne doit pas être employé dans le traitement des épisodes hémorragiques dus à un déficit en facteurs de coagulation, ni être prescrit à des patients présentant des signes importants de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de fibrinolyse.

Il faut redoubler de prudence si FEIBA doit être administré à des patients présentant un risque de CIVD, de thrombose artérielle ou de thrombose veineuse.

Aux premiers signes ou symptômes d'un accident thrombotique et thromboembolique, il faut immédiatement mettre fin à la perfusion et instaurer les mesures diagnostiques et thérapeutiques pertinentes.

Des accidents thrombotiques et thromboemboliques, y compris la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde et l'AVC, sont survenus pendant le traitement par FEIBA. Le risque d'accidents thrombotiques et thromboemboliques (y compris la CIVD, l'infarctus du myocarde, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire) peut augmenter avec des doses élevées de FEIBA. Bon nombre de ces accidents sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg/jour ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque d'accidents thromboemboliques (p. ex. pendant la période postopératoire ou en présence d'une maladie hépatique, d'une infection, d'une inflammation,

d’un cancer, d’une angine de poitrine ou d’un infarctus du myocarde). L’éventualité de tels facteurs de risque doit toujours être prise en considération chez les patients atteints d’hémophilie congénitale et acquise.

FEIBA peut précipiter des réactions d’hypersensibilité de type allergique qui incluent l’urticaire, l’œdème de Quincke, des manifestations gastro-intestinales, le bronchospasme et l’hypotension; ces réactions peuvent être graves et généralisées (p. ex. anaphylaxie avec urticaire et œdème de Quincke, bronchospasme et choc circulatoire). D’autres réactions à la perfusion comme les frissons, la pyrexie et l’hypertension ont également été signalées.

Aux premiers signes ou symptômes d’une réaction à la perfusion/d’hypersensibilité, il faut cesser l’administration de FEIBA et instaurer des soins médicaux adéquats.

Lorsqu’on envisage de reprendre l’administration de FEIBA chez des patients présentant une hypersensibilité avérée ou soupçonnée au produit, il faut attentivement pondérer l’avantage attendu et le risque d’une nouvelle exposition, en tenant compte du type avéré ou soupçonné d’hypersensibilité (allergique ou non allergique) des patients, y compris le remède possible et/ou le traitement préventif ou d’autres agents thérapeutiques.

Ne pas dépasser 100 unités par kg de poids corporel par dose individuelle du complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF et 200 unités par kg de poids corporel par jour de FEIBA NF. Surveiller les patients ayant reçu une dose individuelle de 100 unités de FEIBA NF par kg de poids corporel, à l’égard du développement d’une CIVD ou de signes d’ischémie coronarienne aiguë.

Ne pas administrer de doses importantes de FEIBA NF à moins que ce soit absolument nécessaire pour achever l’hémostase. En cas de changements de la tension artérielle, pouls irrégulier, dyspnée, douleurs thoraciques et toux, arrêter immédiatement la perfusion et prendre des mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées.

Biologiquement, la CIVD se traduit par une diminution du taux de fibrinogène, une thrombopénie et/ou la présence de produits de dégradation de la fibrine et/ou du fibrinogène (PDF). Les autres signes révélateurs d’une CIVD sont des temps de thrombine, de prothrombine et de céphaline significativement allongés.

Des tests tels que le temps de céphaline activé (TCA), le temps de coagulation du sang total (WBCT) et le thromboélastogramme (TEG), qui sont destinés à contrôler l’efficacité, ne sont pas en corrélation avec une amélioration clinique. Pour cette raison, les tentatives visant à obtenir une normalisation de ces valeurs en augmentant la dose de FEIBA NF peuvent échouer et sont fortement déconseillées en raison du risque de CIVD par surdosage.

Ce produit est fabriqué à partir de composantes du sang humain, lequel pourrait contenir les agents responsables de l’hépatite et autres maladies virales. Les processus de fabrication établis et utilisés dans les centres de prélèvement du plasma et les laboratoires de tests du plasma sont conçus pour réduire le risque de transmission d’une infection virale. Cependant, le risque de transmission d’agents infectieux – d’origine jusqu’ici inconnue – ne peut être totalement exclu.

Le risque de transmission d'un agent infectieux a été réduit par la sélection des donneurs de plasma en fonction de leur exposition antérieure à certains virus, en les soumettant à des tests de dépistage de certaines infections virales, et par l'inactivation et (ou) l'élimination des virus.

Les mesures prises (y compris la nanofiltration et le traitement à la vapeur) sont considérées comme efficaces pour l'inactivation/l'élimination des virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que pour les virus non enveloppés comme le VHA et le parvovirus B19.

Il faut envisager une vaccination adéquate (contre l'hépatite A et B) chez les patients qui reçoivent régulièrement/à répétition des produits dérivés du plasma comme FEIBA.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

En raison de facteurs propres à chaque patient, la réponse à un complexe coagulant anti-inhibiteur peut varier et, dans certaines situations hémorragiques données où les patients présentent une réponse insuffisante à un complexe précis, l'emploi d'un autre agent doit être envisagé.

Une réponse anamnestique avec augmentation du titre de l'inhibiteur du facteur VIII a été observée dans 20 % des cas (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les données cliniques et publiées indiquent que l'efficacité de FEIBA n'a pas diminué.

La quantité de sodium dans la dose quotidienne maximale peut dépasser l'apport quotidien recommandé de sodium alimentaire pour les patients suivant un régime hyposodique. Chez ces patients, la quantité de sodium provenant du produit doit être calculée et prise en considération dans le cadre de l'apport sodique alimentaire.

Il est vivement recommandé de noter le nom du produit et son numéro de lot après chaque administration afin de pouvoir identifier le lot du produit administré.

Femmes enceintes :

Risque de catégorie C en cas de grossesse

L'innocuité de FEIBA NF pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. La grossesse et le post-partum sont caractérisés par une augmentation du risque de thrombose, et plusieurs complications de la grossesse sont liées à un risque accru de CIVD. Ne prescrire FEIBA NF à une femme enceinte que s'il est clairement nécessaire.

Enfants

- Des rapports de cas et des données d'étude clinique limitées donnent à penser que FEIBA peut être utilisé chez les enfants de moins de six ans pour la maîtrise d'épisodes hémorragiques spontanés et les interventions chirurgicales.
- Aucune donnée n'est disponible pour les enfants âgés de moins de six ans en ce qui a trait à l'utilisation de FEIBA NF en tant que traitement phrophylactique de routine.
- On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de FEIBA NF chez le nouveau-né.

Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de FEIBA chez les personnes âgées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

En cas de réponse inadéquate au traitement par le produit, il est recommandé d'effectuer une numération plaquettaire, car un taux suffisant de plaquettes intactes fonctionnelles est une condition à l'efficacité du produit.

Étant donné que le mécanisme d'action est complexe, aucune surveillance directe de la substance médicamenteuse n'a été effectuée. Les épreuves de coagulation, comme la détermination du temps de coagulation du sang total et la détermination du temps de céphaline activé (TCA), ne sont pas forcément liées à une amélioration clinique.

Des tests hémostatiques globaux, tels que le thromboélastogramme (TEG) ou le test de génération de thrombine (TGT) peuvent représenter des outils utiles pour surveiller et optimiser le traitement. Toutefois, ils sont actuellement considérés comme étant exploratoires[20].

EFFETS INDÉSIRABLES

Occasionnellement, on a observé des signes biologiques et/ou cliniques de CIVD après l'application de fortes doses de complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur, FEIBA NF (perfusion unique de plus de 100 unités par kg de poids corporel et doses journalières de 200 unités par kg de poids corporel).

Effets indésirables signalés lors des essais cliniques

Les effets indésirables de la présente section ont été signalés lors de deux études sur FEIBA utilisé pour traiter des épisodes hémorragiques survenus chez des enfants et des adultes atteints d'hémophilie A ou B et inhibiteurs des facteurs VIII ou IX. Une étude a également admis des patients atteints d'hémophilie acquise avec inhibiteurs du facteur VIII (4 patients sur 49).

Effets indésirables signalés lors d'essais cliniques		
Classification par système organique (CSO)	**Terme privilégié par MedDRA**	**Fréquence***
TROUBLES HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE	**Augmentation du titre d'inhibiteurs (réponses anamnestiques)****	Inconnue
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	**Somnolence** **Étourdissements** **Dysgueusie**	Inconnue
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX	**Dyspnée**	Inconnue

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	**Nausée**	Inconnue
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU SITE D'INJECTION	**Frisson** **Pyrexie** **Douleur thoracique** **Gêne thoracique**	Inconnue

* Il est impossible d'estimer avec précision le taux de ces effets indésirables à partir des données disponibles.

** L'augmentation du titre d'inhibiteurs (réponse anamnestique) [qui ne constitue pas un terme privilégié de MedDRA] consiste en une augmentation des titres d'inhibiteurs antérieurs, survenue après l'administration de FEIBA.

FEIBA peut précipiter des réactions d'hypersensibilité de type allergique qui ont inclus l'urticaire, l'œdème de Quincke, des manifestations gastro-intestinales, un bronchospasme et une chute de la tension artérielle; ces réactions peuvent être graves et généralisées. D'autres réactions à la perfusion, comme des céphalées, de l'hypertension, de l'hypotension et des éruptions cutanées ont également été signalées. Après l'administration de doses élevées de FEIBA, l'élévation transitoire des anticorps de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B transmis passivement peut donner lieu à une interprétation erronée de résultats positifs lors de tests sérologiques.

En cas d'apparition de ces signes, il y a lieu d'arrêter immédiatement l'administration de FEIBA NF. Traiter les réactions allergiques par des antihistaminiques et des glucocorticoïdes. En cas de choc, il faut instaurer des soins médicaux pertinents.

Effets indésirables du médicament dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Il ne peut pas y avoir une estimation de la fréquence étant donné la nature des données. Elle est donc classée comme étant inconnue :

Classification par système organique selon le MedDRA	**Terme privilégié par le MedDRA (version 13.0)**
TROUBLES HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE	Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
TROUBLES CARDIAQUES	*Infarctus du myocarde Tachycardie
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU SITE D'ADMINISTRATION	Douleur au site d'injection Malaise Sensation de chaleur
TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE	Hypersensibilité Urticaire Réaction anaphylactique
INVESTIGATIONS	Baisse de la tension artérielle
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	Hypoesthésie Paresthésie Céphalée AVC thrombotique AVC embolique

TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS	Hypoesthésie faciale Œdème de Quincke Urticaire Prurit Éruption cutanée
TROUBLES VASCULAIRES	Thrombose Thrombose veineuse Thrombose artérielle Hypotension Hypertension Bouffées vasomotrices
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX	Embolie pulmonaire Bronchospasme Respiration sifflante Toux
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	Vomissements Diarrhée Gêne abdominale

* Les infarctus du myocarde sont survenus après l'administration de doses excédant la dose quotidienne maximale ou après une administration prolongée ou en présence de facteurs de risque de thromboembolie.

Une injection ou une perfusion intraveineuse rapide peut entraîner une douleur en coup de poignard et un engourdissement au niveau du visage et des extrémités, ainsi qu'une chute de la tension artérielle.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Présentation

On a signalé que FEIBA NF a été administré simultanément avec des antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque sans entraîner de complications. Il est cependant recommandé de ne donner des antifibrinolytiques que 6-12 heures après l'administration de FEIBA NF.

Interactions avec d'autres médicaments

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions avec les aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions avec les plantes médicinales

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Des essais cliniques[5–7] ont montré que la réponse au traitement par le complexe coagulant anti-inhibiteur traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF peut varier d'un patient à l'autre sans corrélation avec le titre d'inhibiteur du patient. La réponse peut aussi varier en fonction du type d'hémorragie (p.ex. hémarthrose c. hémorragie du SNC).

Posologie recommandée et ajustement

En règle générale, on recommande une dose de 50 à 100 unités FEIBA de FEIBA NF par kg de poids corporel. Il y a cependant lieu de distinguer entre les indications suivantes, dont chacune a fait l'objet d'une évaluation clinique approfondie :

Tableau 1
Posologie recommandée et ajustement

Indication	Dose	Fréquence et durée
Hémorragie articulaire	50 à 75 unités par kg de poids corporel	• Toutes les 12 heures • Dose peut être portée à 100 unités par kg de poids corporel à renouveler toutes les 12 heures. • Poursuivre le traitement jusqu'à l'apparition de signes nets d'une amélioration clinique tels que réduction de l'œdème, atténuation des douleurs ou mobilisation de l'articulation. • La posologie quotidienne ne doit pas dépasser 200 unités par kg de poids corporel.
Hémorragies muqueuses	50 unités par kg de poids corporel	• Toutes les 6 heures sous contrôle attentif (inspection du site de l'hémorragie, mesures répétées de l'hématocrite). • Si des doses plus élevées sont administrées, il est nécessaire de prolonger les intervalles entre les administrations afin de garantir qu'une dose maximale de 200 unités par kg de poids corporel ne soit pas dépassée.

Hémorragie des tissus mous (p. ex. hémorragie rétropéritonéale)	100 unités par kg de poids corporel	• Administration à toutes les 12 heures recommandée. • Ne pas dépasser une posologie journalière de 200 unités par kg de poids corporel.
Autres hémorragies sévères (p. ex. hémorragie du SNC)	100 unités par kg de poids corporel	• Toutes les 12 heures. • Lorsqu'il est nécessaire de raccourcir les intervalles entre les administrations afin de parvenir à une amélioration évidente du tableau clinique, il ne faut pas dépasser une dose maximale journalière de 200 unités par kg de poids corporel.
Chirurgies	50 à 100 unités par kg de poids corporel	• Administration à toutes les 6 heures recommandée. • Ne pas dépasser une posologie journalière de 200 unités par kg de poids corporel.
Prophylaxie de routine (prévention des épisodes hémorragiques)	85 ± 15 unités par kg de poids corporel (70 à 100 unités par kg de poids corporel)	• À tous les deux jours. • 3 à 4 fois par semaine. • Ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient.

* Une unité Bethesda est définie comme étant le niveau d'anticorps nécessaire pour neutraliser 50 % de l'activité du facteur VIII d'un patient moyen après une incubation de 2 heures à 37 ºC.

Reconstitution

Mode d'emploi du dispositif BAXJECT II Hi-Flow :

Reconstitution de la poudre pour préparer une solution injectable

Appliquer une technique aseptique pendant tout le processus.

1. Chauffer la fiole non ouverte contenant le solvant (eau stérile pour injection, E.P.) à température ambiante au besoin, par exemple, la plonger dans un bain d'eau stérile chaude pendant plusieurs minutes (température maximum : +37 °C).

2. Enlever les capuchons des fioles contenant FEIBA et le solvant et nettoyer les bouchons de caoutchouc des deux fioles avec une solution germicide et laisser sécher. Placer les fioles sur une surface plane.

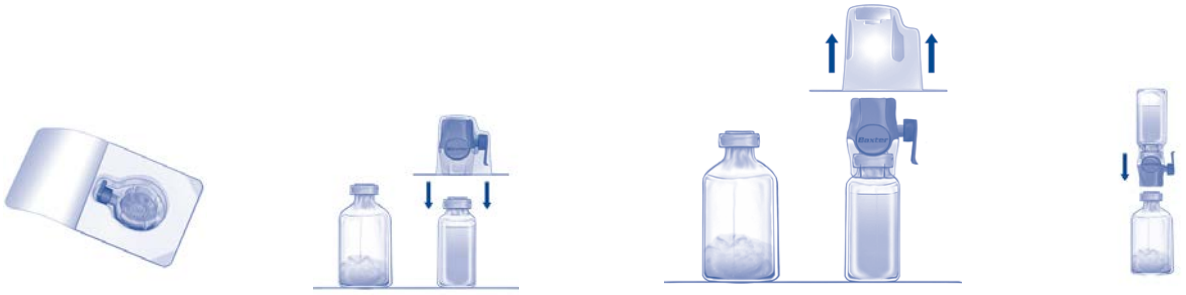
3. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en détachant la pellicule sans toucher l'intérieur (figure a). Ne pas retirer le dispositif de transfert de l'emballage.

4. Retourner l’emballage contenant le dispositif et insérer la pointe en plastique transparent au centre du bouchon de la fiole de solvant (figure b). Saisir le rebord de l’emballage et tirer sur l’emballage pour en retirer le dispositif BAXJECT II Hi-Flow (figure c). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow.

5. Le dispositif de transfert étant fixé à la fiole de solvant, retourner le système pour que la fiole de solvant se retrouve sur le dessus du dispositif. Insérer la pointe de plastique violette du dispositif BAXJECT II Hi-Flow dans le bouchon de caoutchouc de la fiole de FEIBA. Sous l’effet du vide, le solvant sera aspiré dans la fiole de FEIBA (figure d).

6. Agiter doucement la fiole jusqu’à dissolution complète de la poudre. S’assurer que FEIBA est complètement dissous, autrement la matière active ne traversera pas le filtre du dispositif.

Fig. a Fig. b Fig. c Fig. d



Injection/Perfusion

Appliquer une technique aseptique pendant tout le processus.

1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow. Prendre la seringue et l’insérer dans le dispositif BAXJECT II Hi-Flow (NE PAS ASPIRER D’AIR DANS LA SERINGUE) (figure e).

2. Retourner le système (la fiole de FEIBA se retrouve sur le dessus). Aspirer la solution de FEIBA dans la seringue en tirant lentement sur le piston (figure f).

3. Retirer la seringue du dispositif.

4. Injecter lentement la solution par voie intraveineuse au moyen d’un ensemble de perfusion doté d’une aiguille à ailettes.

Fig. e

Fig. f

Ne pas dépasser un débit de perfusion de 2 unités FEIBA par kilogramme de poids corporel et par minute.

Ne pas réfrigérer après reconstitution!

Après reconstitution, il faut inspecter la solution et vérifier si elle contient des particules ou si elle est décolorée avant de l'administrer. Ne pas utiliser les solutions troubles ou contenant des dépôts.

Après reconstitution complète de FEIBA NF, l'injection ou la perfusion doit commencer le plus rapidement possible et doit être achevée dans les trois heures qui suivent la reconstitution.

La solution doit être administrée par injection intraveineuse ou par perfusion intraveineuse, la vitesse maximale d'injection ou de perfusion ne devant pas dépasser 2 unités par kg de poids corporel par minute. Chez un patient pesant 75 kg, cela correspond à une vitesse de perfusion de 2,5 à 7,5 mL par minute, en fonction du nombre d'unités par fiole (voir l'étiquette de la fiole).

SURDOSAGE

Le risque d'accidents thrombotiques et thromboemboliques (y compris la CIVD, l'infarctus du myocarde, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire) peut augmenter avec les doses élevées de FEIBA. Parmi les accidents signalés, certains sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque d'accidents thromboemboliques. Si on observe des signes ou des symptômes d'accidents thrombotiques et thromboemboliques, il faut immédiatement mettre fin à la perfusion et instaurer les mesures diagnostiques et thérapeutiques adéquates.

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La réponse anamnestique est une augmentation du titre antérieur d'inhibiteurs (anticorps) chez certains patients. FEIBA contient le facteur IX et des traces de facteur VIII, ce qui déclenche une réaction immunitaire secondaire entraînant une augmentation du titre d'inhibiteurs. La réponse anamnestique est généralement transitoire; les titres diminuent avec le temps, avec l'utilisation

régulière continue de FEIBA. L'efficacité de FEIBA n'est pas influencée par l'augmentation du titre d'inhibiteurs.

Mécanisme d'action

Les composantes du complexe prothrombique activé, le zymogène prothrombine (FII) et le facteur X activé (FXa) jouent un rôle crucial dans le mode d'action de FEIBA. Les autres zymogènes et enzymes actives améliorent le processus de génération de thrombine à la surface des plaquettes activées permettant ainsi d'obtenir une hémostase sans qu'il y ait de facteur VIII (ou IX).

Profil pharmacocinétique

Étant donné que FEIBA NF est composé de différents facteurs de coagulation possédant différentes demi-vies, aucune conclusion définitive ne peut être émise concernant les propriétés pharmacocinétiques de FEIBA NF.

CONSERVATION ET STABILITÉ

FEIBA NF peut être gardé au réfrigérateur ou à température ambiante (entre 2 °C et 25 °C) pendant la durée de conservation du produit.

Éviter de congeler pour ne pas endommager le flacon de diluant.

Ne pas utiliser FEIBA NF au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage.

PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Solutions reconstituées
Le complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF ne doit être reconstitué qu'immédiatement avant l'administration. La solution doit ensuite être utilisée rapidement. Jeter toute solution non utilisée.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF est disponible sous forme de poudre lyophilisée, et est accompagné d'un volume correspondant d'eau stérile pour préparations injectables, E.P. et d'un dispositif Baxject II Hi-Flow.

Le nombre d'unités FEIBA d'activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII est indiqué sur l'étiquette de chaque flacon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Activité de court-circuitage de l'inhibiteur du facteur VIII
Nom chimique :	Sans objet
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Sans objet
Formule développée :	FEIBA est composé des zymogènes des facteurs procoagulants FII, FVII, FIX, FX et de la protéine C anticoagulante selon un ratio équilibré sur le plan physiologique, environ 1 U par unité FEIBA. FEIBA contient des traces de facteurs II, IX et X activés ainsi que du facteur VII activé; l'antigène coagulant du facteur VIII (FVIIIC:Ag) est présent à une concentration maximale de 0,1 U par unité FEIBA. Les facteurs du système kallikréine-kinine ne sont pas décelables ou ne sont présents qu'à l'état de traces[32]. Les facteurs de coagulation II, VII, IX et X provenant de sang humain ainsi que leurs formes activées sont des glycoprotéines caractérisées par 10 à 12 résidus d'acide γ-carboxyglutamique, qui se trouvent dans la région amino-terminale des zymogènes ainsi que dans la région des sérines protéases.
Propriétés physico-chimiques :	Sans objet

Caractéristiques du produit

FEIBA NF est un complexe coagulant anti-inhibiteur (CCAI). Son activité est basée sur ce que l'on appelle son « activité de court-circuitage de l'inhibiteur du facteur VIII », c'est-à-dire l'activation de la cascade de la coagulation par plusieurs réactions, ce qui permet d'obtenir une hémostase en l'absence de facteur VIII (ou IX).

Inactivation virale

Les étapes classiques de la prévention des infections résultant de l'administration de produits pharmaceutiques dérivés de sang ou de plasma humain incluent le choix des donneurs, les tests de dépistage des dons individuels et des pools de plasma et la surveillance des marqueurs d'infections spécifiques, ainsi que l'inclusion d'étapes de fabrication aptes à inactiver des virus. Le processus de fabrication de FEIBA NF comprend une étape de nanofiltration ainsi qu'un traitement à la vapeur en deux étapes pour l'inactivation des virus et la réduction de la charge virale. La nanofiltration consiste en une filtration à travers un filtre de 75 nm suivie d'une filtration à travers un filtre de 35 nm. Le traitement à la vapeur est effectué pendant 10 heures à une température de 60 ° ± 0,5 °C avec une surpression de 190 ± 25 mbar puis pendant une 1 h à une température de 80 ° ± 0,5 °C avec une surpression de 375 ± 35 mbar.

Malgré toutes ces procédures, lorsqu'on administre des produits pharmaceutiques dérivés de sang ou de plasma humain, on ne peut éliminer entièrement le risque de transmission d'agents infectieux. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que pour les virus non enveloppés comme le VHA et le parvovirus B19.

Une vaccination appropriée (contre l'hépatite A et B) devrait être envisagée chez les patients recevant régulièrement ou plusieurs fois des produits inhibiteurs du facteur VIII dérivés du plasma humain.

ESSAIS CLINIQUES

Une étude clinique[4] visant à tester le facteur antihémophilique soumis à un traitement similaire par chauffage à la vapeur a montré qu'aucun des 4 lots étudiés n'avait produit une hépatite non A-non B chez des patients suivis de près qui n'avaient jamais reçu de produits sanguins.

Deux essais cliniques prospectifs[5–7] ont confirmé l'innocuité et de l'efficacité de FEIBA VH. La première étude, conduite par Sixma et collaborateurs en 1979 et au début de 1980, était une étude randomisée à double insu comparant l'effet de FEIBA VH à celui de PROTHROMPLEX IMMUNO (concentré de complexe prothrombique non activé) chez 15 patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteur du facteur VIII. Un total de 150 épisodes hémorragiques (intéressant principalement les articulations et le système musculosquelettique, plus quelques hémorragies mucocutanées) ont été traités. Une dose unique de 88 unités FEIBA par kg de poids corporel a été administrée uniformément dans le cadre des traitements par FEIBA VH. L'étude a montré que, sur la base d'une évaluation subjective des patients, FEIBA avait été pleinement efficace dans 41 % des épisodes, et partiellement efficace dans 24,6 % des cas (soit une efficacité combinée de 65,6 %), alors que PROTHROMPLEX IMMUNO était jugé pleinement efficace dans 25 % des épisodes, et partiellement efficace dans 21,4 % des cas (soit une efficacité combinée de 46,4 %).

La deuxième étude portant sur FEIBA était une étude multiclinique entreprise par Hilgartner *et coll*. Son but était d'évaluer l'efficacité de FEIBA dans le traitement des épisodes hémorragiques articulaires, muqueux et musculocutanés, ainsi que des hémorragies d'urgence telles que les hémorragies du système nerveux central et celles survenant dans le cadre d'interventions chirurgicales. Quarante-neuf (49) patients présentant des titres d'inhibiteur supérieurs à 5 unités Bethesda (de neuf centres d'hémophilie coopérateurs) ont reçu 489 doses unitaires pour le traitement de 165 épisodes hémorragiques. La posologie usuelle était de 50 unités FEIBA par kg de poids corporel, renouvelées, en cas de besoin, toutes les 12 heures (toutes les 6 heures dans le cas d'une hémorragie des muqueuses). Les hémorragies ont pu être arrêtées dans 153 épisodes (93 %). Dans 130 des épisodes (78 %), l'hémostase a été obtenue dans les 36 heures avec une ou plusieurs perfusions. Dans le cas de 36 % de ces épisodes, l'hémorragie a été arrêtée dans les 12 heures avec une perfusion. Dans une tranche supplémentaire de 14 % d'épisodes hémorragiques, une réponse a été obtenue après plus de 36 heures.

Sur les 489 doses unitaires administrées, 18 (3,7 %) seulement ont causé des réactions transitoires mineures chez les receveurs. Dix (10) patients sur 49 (20 %) ont accusé une augmentation de leur titre d'inhibiteur. Chez 5 d'entre eux (10 %), le titre a augmenté de dix fois ou plus. Toutefois, 3 de ces 10 patients avaient reçu des concentrés de Facteur VIII ou de Facteur IX au cours des 2 semaines précédant le traitement par FEIBA. On n'a pas constaté que ces augmentations anamnestiques affectaient l'efficacité du complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA.

Étude sur la prophylaxie de routine[25]

Une étude clinique multicentrique, ouverte, prospective, randomisée et menée en groupes parallèles a comparé l'administration de FEIBA NF en prophylaxie à un traitement sur demande. Trente-six (36) sujets hémophiles (33 atteints d'hémophilie A et 3 d'hémophilie B) présentant des inhibiteurs réfractaires au traitement par facteur VIII ou IX ont été examinés dans l'analyse primaire (intention de traiter). Les sujets ont été randomisés pour recevoir un traitement prophylactique de 12 mois ± 14 jours ou un traitement par FEIBA NF sur demande. Dix-sept (17) sujets ont été randomisés dans le groupe de prophylaxie et ont reçu un traitement par FEIBA NF administré tous les deux jours à raison de 85 ± 15 U/kg. Dix-neuf (19) sujets ont été randomisés dans le groupe de traitement sur demande et ont reçu FEIBA NF afin de traiter des épisodes hémorragiques aigus, conformément à la dose et au schéma thérapeutique recommandés par l'investigateur. Tous les sujets recevaient un traitement sur demande au moment de leur admission à l'étude. Les critères d'inclusion étaient les suivants : avoir des antécédents de titre élevé d'inhibiteurs ou de faible titre d'inhibiteurs réfractaires à une augmentation de la dose du facteur VIII ou IX; être âgé de 4 à 65 ans; avoir reçu des complexes coagulants anti-inhibiteurs et subi 12 hémorragies ou plus au cours des 12 mois précédant l'admission à l'étude. Les sujets ayant des antécédents d'événements thromboemboliques, une maladie hépatique symptomatique ou une numération plaquettaire de moins de 100 000 par mL, ainsi que ceux recevant un traitement d'induction d'une tolérance immunitaire ou une prophylaxie de routine, ont tous été exclus.

La population de l'étude comptait 4 sujets âgés de ≥ 7 à < 12 ans, 5 sujets âgés de ≥ 12 à < 16 ans, et 27 sujets âgés de ≥ 16 ans. Au total, 825 épisodes hémorragiques ont été signalés, dont 196 dans le groupe de prophylaxie et 629 dans le groupe de traitement sur demande.

L'efficacité hémostatique du traitement des hémorragies aiguës a été évaluée. Le tableau suivant présente le nombre de perfusions requises pour maîtriser les hémorragies par groupe de traitement.

Tableau 2
Distribution du nombre d'épisodes hémorragiques par schéma thérapeutique qui ont été résolus avec 1, 2 ou plus de 2 perfusions
(Étude 090701 : Évaluations additionnelles de l'analyse des épisodes hémorragiques)

	Nombre de perfusions utilisées pour maîtriser les hémorragies					
	1 perfusion[a]		**2 perfusions[a]**		**≥ 3 perfusions[a]**	
Schéma thérapeutique	**Nombre de sujets**	**Nombre d'EH (%)**	**Nombre de sujets**	**Nombre d'EH (%)**	**Nombre de sujets**	**Nombre d'EH (%)**
Prophylaxie	11	98 (56,6)	13	41 (23,7)	7	34 (19,7)
Sur demande	19	352 (56,5)	16	134 (21,5)	14	137 (22,0)

Abréviation : EH = épisodes hémorragiques.
[a] Les résultats présentés par nombre de perfusion (1, 2 et ≥ 3) s'excluent mutuellement.

Globalement, le taux (fourchette) médian annuel d'hémorragies (TAH) était de 7,9 (0 à 43,9) chez les sujets recevant un traitement prophylactique par rapport à 28,7 (5,8 à 76,3) chez ceux traités sur demande, ce qui correspond à une diminution de 72,5 % du taux médian d'hémorragies.

Une analyse tenant compte de la durée de participation à l'étude a révélé que le taux d'hémorragies moyen estimé était de 12,1 chez les sujets recevant un traitement prophylactique et de 33,5 chez ceux recevant un traitement sur demande. Une comparaison des deux groupes de traitement a démontré que le taux d'hémorragies moyen estimé était 2,8 fois plus élevé chez les sujets traités sur demande que chez ceux recevant un traitement prophylactique (p = 0,0003).

L'absence d'hémorragies a été observée en prophylaxie chez 2 des 17 (11,8 %) sujets des analyses en intention de traiter, mais n'a pas été observée chez ceux traités sur demande durant l'étude.

Le tableau 3 présente les TAH par type d'hémorragie et étiologie observés avec le traitement prophylactique et le traitement sur demande.

Tableau 3
TAH (IIQ) médian par étiologie et type d'hémorragie
(analyse d'efficacité en intention de traiter)

Étiologie	TAH (IIQ) médian[a]	
	Prophylaxie (n = 17)	Sur demande (n = 19)
Spontanée[b]	5,6 (5,1)	18,9 (32,6)
Traumatique	2,5 (3,1)	4,7 (8,7)
Articulaire	6,0 (7,1)	22,9 (32,8)
Non articulaire	0,5 (2,0)	2,9 (4,0)
Articulaire spontanée	4,5 (5,1)	16,6 (30,9)
Non articulaire spontanée	0 (1,0)	1,0 (2,0)
Articulaire traumatique	1,0 (3,1)	4,0 (6,1)
Non articulaire traumatique	0 (1,0)	0 (1,9)

[a] Abréviations : TAH = taux annualisé d'hémorragies, IIQ = intervalle interquartile. L'IIQ correspond à l'écart entre le 75e percentile (troisième quartile) et le 25e percentile (premier quartile)[b]. Les hémorragies spontanées incluent les causes inconnues/indéterminées.

Le tableau 4 présente les TAH par catégorie d'âge observés avec le traitement prophylactique et le traitement sur demande.

Tableau 4
TAH par catégorie d'âge observés avec le traitement prophylactique et le traitement sur demande (n = 36)
(Étude 090701 : analyse d'efficacité en intention de traiter)

	Prophylaxie n = 17		Sur demande n = 19	
Catégorie d'âge	**Nombre de sujets**	**TAH médian**	**Nombre de sujets**	**TAH médian**
Enfants (≥ 7 ans à < 12 ans)	2	7,7	2	39,3
Adolescents[a] (≥ 12 ans à < 16 ans)	3	27,5	2	30,9
Adultes (≥ 16 ans)	12	6,9	15	23,9
Tous les sujets	17	7,9 (8,1)[b]	19	28,7 (32,3)[b]

Abréviation :TAH = taux annualisé d'hémorragies.
[a] Un adolescent recevant un traitement prophylactique a présenté une fréquence plus élevée d'hémorragies en raison d'une augmentation de l'activité physique après son inclusion dans l'étude.
[b] Intervalle interquartile.

Le tableau 5 présente le nombre de nouvelles articulations cibles ainsi que les taux annualisés d'hémorragies au niveau des nouvelles articulations cibles observés avec le traitement prophylactique et le traitement sur demande. Les articulations cibles sont définies comme étant ≥ 4 épisodes hémorragiques survenus en 6 mois. Dans le cadre de cette étude, les chevilles, les genoux, les coudes et les hanches étaient considérés comme des cibles articulaires potentielles. Les articulations cibles préexistantes n'étaient pas considérées comme de nouvelles articulations cibles.

Tableau 5
Résumé des nouvelles articulations cibles : TAH et nombre de nouvelles articulations cibles

Statistiques	Prophylaxie (n = 17)	Sur demande (n = 19)
Nombre de sujets présentant de nouvelles articulations cibles	5	11
Nombre de nouvelles articulations cibles	7	23
Nombre d'épisodes hémorragiques au niveau des nouvelles articulations cibles	46	243
TAH médian au niveau des articulations cibles (IIC)[a]	0,0 (4,1)	5,9 (12,9)

[a] Abréviations : TAH = taux annualisé d'hémorragies, IIQ = intervalle interquartile. L'IIQ correspond à l'écart entre le 75e percentile (troisième quartile) et le 25e percentile (premier quartile).

Les résultats de l'étude démontrent l'innocuité et l'efficacité de FEIBA en tant que traitement prophylactique pouvant réduire le taux global d'hémorragies.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le complexe coagulant anti-inhibiteur traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF est une préparation de complexe prothrombique activée. Bien que le complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF contienne les facteurs de coagulation du complexe prothrombique, il diffère des préparations non activées par son haut degré d'activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII; cette activité est exprimée en unités arbitraires selon le lot de fabrication.

Le complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF a été conçu pour le traitement des patients présentant des inhibiteurs des facteurs de coagulation, plus particulièrement les patients ayant des inhibiteurs du facteur VIII et réfractaires au traitement par les préparations de facteur VIII. Il a été démontré que le complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF corrigeait les troubles de la coagulation en court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII et en amorçant le mécanisme de coagulation à un stade où le facteur VIII n'est plus nécessaire. Le mécanisme par lequel l'inhibiteur du facteur VIII est court-circuité a été examiné *in vitro* par plusieurs auteurs[2,3,17-19].

Certains des essais précliniques ont été entrepris alors que le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA avait déjà été administré avec succès chez des patients ayant des troubles de la coagulation et présentant des inhibiteurs. Son utilisation précoce chez des humains paraissait tout à fait justifiée étant donné que la composition du complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA, comme préparation de complexe prothrombique activée, ne différait que légèrement des préparations de complexe prothrombique non activées. Un autre argument qui militait en faveur de l'utilisation clinique était l'absence d'un modèle animal adéquat pouvant être comparable aux patients ayant des inhibiteurs du facteur VIII : un argument qui est encore valable aujourd'hui. Les études précliniques menées à un stade ultérieur visaient essentiellement à caractériser la préparation de complexe prothrombique activée, notamment pour le développement futur du produit. Il est important de souligner par ailleurs que les essais de toxicité et de thrombogénicité ont été menés sur des animaux ayant un système de coagulation normal et que ces essais ne

permettent donc pas d'établir une comparaison avec les groupes de patients pour lesquels les préparations de complexe prothrombique activées sont indiquées. Comme pour tous les produits sanguins d'origine humaine, l'utilisation répétée chez un seul et même animal n'est pas possible en raison de l'antigénicité du matériel d'essai.

Ce que nous avons dit sur les essais d'innocuité s'applique également pour les essais d'efficacité. Il n'y a pas de modèle animal qui pourrait être corrélé aux groupes de patients décrits plus haut. Les essais sur des chiens hémophiles ne peuvent pas servir à évaluer l'efficacité du produit puisque les patients hémophiles sans inhibiteur ne recevraient pas le complexe coagulant anti-inhibiteur traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF. Cependant, l'efficacité de FEIBA NF a été évaluée dans différents modèles animaux : la quantification de la thrombogénicité de FEIBA NF a été comparée dans un modèle de lapin en stase et l'efficacité a été évaluée dans un modèle de lapin en hémorragie.

Tests *in vitro*

Ces tests ont été menés pour démontrer que le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA VH a une composition semblable à celle des préparations de complexe prothrombique non activées. Les résultats des tests réalisés sur huit lots de FEIBA VH démontrent que FEIBA VH a une activité des facteurs II, VII, IX et X, exprimée en unités de facteurs II, VII, IX et X, à peu près équivalente à l'activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII, exprimée en unités FEIBA. Un flacon de FEIBA contient de 440 à 660 unités FEIBA, de 550 à 750 unités du facteur II, de 411 à 809 unités du facteur VII, de 336 à 871 unités du facteur IX et de 480 à 560 unités du facteur X. Le facteur VII est présent principalement sous forme activée : de 89 % à 98 % de l'activité totale du facteur VII dans FEIBA se présente sous forme activée.

Tests *in vivo* de détermination de la thrombogénicité de FEIBA NF

Trois lots de FEIBA NF et trois lots de FEIBA NF ont été testés dans un modèle de lapin en stase veineuse (Wessler *et coll.*, 1959). Chaque groupe comptait six animaux. Chaque préparation de FEIBA a été évaluée en cinq doses i.v. différentes (1, 4, 10, 20 et 40 U/kg) afin d'obtenir des courbes de dose-réponse complètes. Les courbes de dose-réponse obtenues étaient presque identiques pour les deux préparations ainsi que pour chacun des trois lots comparés de FEIBA NF et FEIBA VH.

Ces résultats ne peuvent pas et ne doivent pas être utilisés pour interpréter l'efficacité de FEIBA. Ces données ne peuvent non plus être utilisées sans restriction pour l'évaluation de l'innocuité puisqu'il s'agit d'un « test de stase veineuse » effectué sur des lapins présentant une coagulation sanguine normale; les résultats ne peuvent donc pas être comparés aux résultats cliniques chez des patients ayant des troubles de la coagulation et porteurs d'inhibiteurs.

En général, l'expérience clinique démontre que FEIBA NF ne produit pas d'effet thrombogène lorsqu'il est administré à des doses ne dépassant pas 100 unités FEIBA/kg de poids corporel. Dans le test de Wessler, l'administration de 4 unités FEIBA/kg de poids corporel n'est pas thrombogène mais des doses plus fortes peuvent avoir des effets thrombogènes.

Tests *in vivo* de détermination de l'efficacité de FEIBA NF

Trois lots de FEIBA NF ont été comparés à un lot de FEIBA VH dans un modèle de lapin en hémorragie atteint d'hémophilie A induite par des anticorps avec inhibiteurs du facteur VIII. Du FEIBA à une dose de 100 unités FEIBA/kg de poids corporel ou une solution tampon a été administré en perfusion et le taux de saignement au niveau des cuticules a été déterminé en parallèle. Trente minutes plus tard, le taux de saignement au niveau des cuticules a de nouveau été mesuré. Les données ont été analysées statistiquement. À une dose de 100 U FEIBA/kg, aucune différence statistiquement significative dans la capacité à réduire le débit sanguin n'a été démontrée entre FEIBA NF et FEIBA VH. À une dose de 100 U FEIBA/kg de poids corporel, les deux produits ont réduit à près de zéro l'augmentation du taux de saignement lié à l'inhibiteur du facteur VIII, indiquant ainsi une activité procoagulante élevée alors que la solution tampon témoin n'a eu aucun effet sur l'intensité du saignement. Ce résultat montre que la nanofiltration n'a pas altéré les caractéristiques du produit.

Pharmacologie de l’innocuité (Tests *in vivo* de détermination du risque de réaction anaphylactoïde)

Le risque de réaction anaphylactoïde, évalué chez un modèle de cobaye pour un bronchospasme, à la suite de l'administration de FEIBA NF est au moins aussi faible dans une utilisation clinique qu'après l'administration de FEIBA VH.

MICROBIOLOGIE

FEIBA NF est un produit parentéral, fabriqué dans des conditions aseptiques.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë (DL_{50})
Pour FEIBA NF, deux études sur la toxicité d’une dose unique avec administration intraveineuse de FEIBA NF et de FEIBA VH chez des souris et des rats n'ont montré aucune différence au niveau de la toxicité aiguë. Le niveau sans effet indésirable observé était de 300 U/kg pour les souris et de 100 U/kg pour les rats. Ces modèles animaux, contrairement aux patients, n'ont pas de troubles de coagulation et ont été choisis pour représenter le pire scénario.

De plus, une étude *in vivo* portant sur la tolérance locale effectuée chez des lapins a indiqué la même tolérance locale qu'il y ait administration de FEIBA NF ou de FEIBA VH.

RÉFÉRENCES

1. EIsinger, F.: Aktivierter Faktor VII in Prothrombinkomplex-Konzentraten. 23rd Annual Meeting of "Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung " (DAB), Heidelberg,1979, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart – New York, 367, 1980.

2. Seligsohn, U.: Østerud, B.; Rapaport, S.l.: Coupled Amidolytic Assay for Factor VII; Its Use With a Clotting Assay to Determine the Activity State of Factor VII. *Blood* 52: 978, 1978.

3. Seligsohn, U.; Kasper, C.K.; Østerud, B.; Rapaport, S.I.: Activated Factor VII: Presence in Factor IX Concentrates and Persistence in the Circulation After Infusion. *Blood* 53: 828, 1979.

4. Mannucci, P.M.; Communication personnelle.

5. Sjamsoedin, L.J.M.; Heijnen, L.; Mauser-Bunschoten, E.P.; van Geijlswijk, J.L.; van Houwelingen, H.; van Asten, P.; Sixma, J.J.: The Effect of Activated Prothrombin-Complex Concentrate (FEIBA) on Joint and Muscle Bleeding in Patients with Haemophilia A and Antibodies to Factor VIII. *The New Engl. J. of Med*. 305: 717, 1981.

6. Roberts, H.R.: Hemophiliacs with Inhibitors: Therapeutic Options. *The New Engl. J. of Med.* 305: 757, 1981.

7. Hilgartner, M.W.; Knatterud, G. and the FEIBA Study Group: The Use of Factor-Eight-Inhibitor-By-Passing-Activity (FEIBA Immuno) Product for Treatment of Bleeding Episodes in Hemophiliacs with Inhibitors. *Blood* 61: 36-40, 1983.

8. Thomas, T.; Williams, H.; Williams, Y.; Hunt, J.: FEIBA in Haemophiliacs with Factor VIII Inhibitor. *Brit. Med. J.* 1:52,1977.

9. Rolovic Z.; Elezovic, I.; Obrenovic, B.: Life-Threatening Bleeding Due to an Acquired Inhibitor to Factor XII – XI Successfully Treated with FEIBA. Proceedings of Joint Meeting of the 18th Congress of the International Society of Hematology and 16th Congress of the International Society of Blood Transfusion. Montreal. Abstract 703, 1980.

10. Dormandy, K.: Données non publiées.

11. Vinazzer, H.: Communication personnelle.

12. Preston, F.E.: A Review of Cases Treated with FEIBA in 1977/78. Présentation au Second Workshop in Factor VIII Inhibitor Patients, Vienne, 1979.

13. Vermylen J.; Schetz, J.; Semeraro, N.; Mertens, F.; Verstraete, M.: Evidence that "Activated" Prothrombin Concentrates Enhance Platelet Coagulant Activity. *Brit. J. Haematol*. 38: 235, 1978.

14. Semeraro, N.; Vermylen, J.: Evidence that Washed Human Platelets Possess Factor X Activator Activity. *Brit. J. Haematol*. 36: 107, 1977.

15. Wensley, R.T.: General Summary of the Use of FEIBA in Haemophiliacs with Inhibitors to F VIII. Présentation au Second Workshop on Factor VIII Inhibitor Patients. Vienne, 1979.

16. Hilgartner, M.W.: Communication personnelle.

17. Barrowcliffe, T.W.; Kemball-Cook, G.; Gray, E.: Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity: A Suggested Mechanism of Action. *Thrombosis Research* 21: 181, 1981.

18. Elsinger, F.: Laboratory Tests of Activated Prothrombin Complex Preparations. Présentation à l'International Meeting on Activated Prothrombin Complex Concentrates, Rome, 1981.

19. Pepper, D.S.; Banhegyi, D.; Howie, A.; Cash, J.D.: *In Vitro* Thrombogenicity Tests of Factor IX Concentrates. *Brit. J. Haematol*. 36: 573,1977.

20. Dargaud Y, Lienhart A, Meunier S, *et coll*. Major surgery in a severe haemophilia A patient with high titre inhibitor: use of the thrombin generation test in the therapeutic decision. *Haemophilia*. 2005;11:552-558.

21 Varadi, K.; Negrier, C.; Berntorp, E.; Astermark, J.; Bordet, J.C.; Morfini, M.; Linari, S.; Schwarz, H.P.; Turecek, P.L.: Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. *J Thromb Haemost*. 1: 2374-2380, 2003.

22 Varadi, K.; Turecek, P.L.; Schwarz, H.P.: Thrombin generation assay and other universal tests for monitoring haemophilia therapy. *Haemophilia* 10 Suppl 2: 17-21, 2004.

23 Turecek, P.L.; Varadi, K.; Keil, B.; Negrier, C.; Berntorp, E.; Astermark, J.; Bordet, J.C.; Morfini, M.; Linari, S.; Schwarz, H.P.: Factor VIII inhibitor-bypassing agents act by inducing thrombin generation and can be monitored by a thrombin generation assay. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 33: 16-22, 2003.

24. Turecek, P.L.; Váradi, K.; Gritsch, H.; Schwarz, HP.: FEIBA Mode of action, *Hemophilia* 10 Suppl 2: 3-9, 2004

25. Antunes, S.V.; Tangada, S.; Stasyshyn, O.; Mamonov, V.; Phillips, J.; Guzman-Becerra, N.; Grigorian, A.; Ewenstein, B.; W.Y., Wong.; Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2013; DOI 10.1111/hae.12246

BIBLIOGRAPHIE

AACH R.D. SZMUNESS W., MOSLEY J.W., HOLLINGER F.B., KAHN R.A., STEVENS C.E., EDWARDS V.M., WERCH J.: Serum Alanine Aminotrasferase of Donors in Relation to the Risk of Non A Non B Hepatitis in Recipients. *New Engl.J.Med*., 304: 989-994, 1981.

ABILDGAARD Ch.F., BRITTON M., ROBERTS R.: Prothrombin Complex Concentrate (Konyne) for Patients with factor VIII Inhibitors. *Blood* 44: 933, 1974.

ABILDGAARD Ch.F.: Hazards of Prothrombin-Complex Concentrates in Treatment of Hemophilia. *The New Engl.J.of Med*. 304: 670, 1981.

ABSHIRE T, KENET G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2004 Jun;2(6):899-909.

ALEDORT LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost*. 2004 Oct;2(10):1700-1708.

ALLAIN J.P., KRIEGER G.R.: Prothrombin-Complex Concentrate in Treatment of Classical Haemophilia with Factor VIII Antibody.
The Lancet 7946: 1203, 1975.

ALTER H.J., PURCELL R.H., HOLLAND P.V., ALLING D.W., KOZIOL D.E.: Donor Transaminase and Recipient Hepatitis. *JAMA*, 246(6): 630-634, 1981.

ANDERLE K.: Clinical Applications of FEIBA IMMUNO in Factor VIII Inhibitor Patients. Présentation au XIIth Congress of the World Federation of Haemophilia, New York, 1977.

ANGELKORT B., STURNER K.H.: Zur Behandlung von Blutungen bei Hemmkörper-hämophilie A. *Dtsch. med. Wschr*. 104: 182, 1979.

BLATT Ph.m., WHITE G.C., McMILLAN C.W., ROBERTS H.R.: Treatment of Anti-Factor VIII Antibodies. *Thrombos. Haemostas*. 38: 513, 1977.

BLOOM A.L.: Clotting Factor Concentrates for Resistant Haemophilia. Annotation.
Brit.J.Haematol. 40: 21, 1978.

BLOOM A.L. HUTTON R.D.: Fresh-Platelet Transfusions in Haemophilic Patients with Factor VIII Antibody. *The Lancet* 7930: 369, 1975.

BLOOM A.L.: Factor VIII Inhibitors Revisited. Annotation. *Brit.J.Haematol*. 49: 319, 1981.

BRACKMANN H., ETZEL F., HOFMANN P., EGLI H.: The Successful Treatment of Acquired Inhibitors against Factor VIII. *Thrombos.Haemostas*. 38: 369, 1977.

BRACKMANN H., EGLI H.: Treatment of Haemophilia Patients with Inhibitors. Haemophilia, Seligson U., Rimon A., Horoszowski H., eds. Castle House Publications Ltd., 1981.

CARCAO MD, CONNOLLY BL, CHAIT P, STAIN AM, ACEBES M, MASSICOTTE P, BLANCHETTE VS. Central venous catheter-related thrombosis presenting as superior vena cava syndrome in a haemophilic patient with inhibitors. *Haemophilia*. 2003 Sep;9(5):578-583.

DIOUN AF, EWENSTEIN BM, GEHA RS, SCHNEIDER LC. IgE-mediated allergy and desensitization to factor IX in hemophilia B. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Jul;102(1):113-117.

EHRLICH HJ, HENZL MJ, GOMPERTS ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 2002 Mar;8(2):83-90.

ENGLISH P.J., SHEPPARD E.M., WENSLEY R.T.: Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity. *The Lancet* 7978: 207, 1976.

HORSTMAN DJ, VAN DER STARRE PJ. Detection of intracardiac thromboses after factor VIII inhibitor bypass activity administration by transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007 août;21(4):561-563.

IIZUKA A., NAGAO T.: Clinical Effects of FEIBA on Hemophilia Patients with Inhibitors against Factor VIII or IX. Présentation au Second International Symposium on Hemophilia Treatment, Tokyo, 1981.

KEVY S.V., BUCHANAN G.R.: Use of Prothrombin Complex Concentrates in Hemophiliacs with Inhibitors. *Transfusion* 18: 378, 1978.

KURCZYNSKI E., PENNER J .A.: Activated Prothrombin Concentrate for Patients with Factor VIII Inhibitors. *The New Engl.J. of Med*. 291: 164, 1974.

Laguna P, Klukowska A. Anaphylactic reactions after administering factor IX concentrate to haemophilic B patients with factor IX inhibitor are described [abstract 12 PO 49]. *Haemophilia* 2004;10 Suppl 3:60.

LECHNER K., NOWOTNY Cl., KRINNINGER B., ZEGNER M., DEUTSCH E.: Effect of Treatment with Activated Prothrombin Complex Concentrate (FEIBA) on Factor VIII Antibody Level. *Thrombos. Haemostas*. 40: 478, 1978.

LUSHER J.M., SHAPIRO S.S., PALASCAK J.E., VIJAYA RAO A., LEVINE P.H., BLATT Ph.M., AND THE HEMOPHILIA STUDY GROUP: Efficacy of Prothrombin Complex Concentrates in Hemophiliacs with Antibodies to Factor VIII. *The New Engl.J. of Med*. 303: 421, 1980.

MANNUCCI P.M., BADER R., RUGGERI Z.M.: Concentrates of Clotting - Factor IX *The Lancet* 7949: 41, 1976.

NÉGRIER C, GOUDEMAND J, SULTAN Y, BERTRAND M, ROTHSCHILD C, LAUROUA P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost*. 1997 juin;77(6):1113-1119.

NÉGRIER C, ROSSI F, BAGOT D'ARC M, *et coll*. Multicenter prospective survey on the use of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors [abstract 1923D]. Affiche présentée au : XVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1999 août 14-21; Washington DC, É.-U.

NOWOTNY Ch., LECHNER K., NIESSNER H., THALER E.: Effect of *in Vivo* Administration of FEIBA on Clotting Tests: Dose-Response Relationship. Présentation au VIIth International Congress on Thrombosis and Haemostasis, Londres, 1979.

PENNER J.A., KELLY P.: Factor VIII Inhibitors: Therapeutic Response to Prothrombin Complex Concentrates. *Thrombos. Haemostas*. 38: 339, 1977.

PENNER J.A., ABILDGAARD Ch.F.: Ineffectiveness of Certain Commercial Prothrombin Complex Concentrates in Treatment of Patients with Inhibitors of Factors VIII and IX. *New Engl. J. of Med*. 300: 565, 1979.

PENNER J, HASSOUNA H. Thrombogenicity of factor concentrates in a hemophilia B patient. *Haemostasis*. 2000;30 Suppl 1:41.

PEPPER D.S., BANHEGYI D., HOWIE A., CASH J.D.: *In Vitro* Thrombogenicity Tests of Factor IX Concentrates. *Brit.J.Haematol*. 36: 5-73, 1977.

POLLOCK A., LEWIS M.J.: Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity. *The Lancet* 7975: 43, 1976.

PRESTON F.E., DINSDALE R.C.W., SUTCLIFFE D.J., BARDHAN G., WYLD P.J., HAMLYN J.F.: Factor VIII Inhibitor By-Passing Activity (FEIBA) in the Management of Patients with Factor VIII Inhibitors. *Thrombos. Res*. 11: 643, 1977.

RASCHE H., BINDEWALD H., KOHLE W., SCHECK R., HEINRICH R., SEIBERT K.: Notfallbehandlung von Blutungskomplikationen bei Hemmkorper-Hamophilie mit aktivierten Prothromplex-Konzentraten. *Dtsch.med.Wschr*. 102: 319, 1977.

RODRIGUEZ V, REED AM, KUNTZ NL, ANDERSON PM, SMITHSON WA, NICHOLS WL. Antiphospholipid syndrome with catastrophic bleeding and recurrent ischemic strokes as initial presentation of systemic lupus erythematosus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Jul;27(7):403-407.

SALLAH S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*. 2004 Mar;10(2):169-173.

SCHIMPF K., ZIMMERMANN K., ZELTSCH P.: Treatment of Joint-Bleedings in Hemophiliacs with Antibodies to Factor VIII with High Doses of Fraction FEIBA. *Thrombos. Haemostas*. 38: 369, 1977.

SIRIPASSORN K, CHANTAPHAKUL H. Anaphylaxis to FEIBA with successful desensitization: case report. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Feb;113(2):S311.

STENBJERG St., JORGENSEN J.: Disseminated Intravascular Coagulation and Infusion of Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity. *The Lancet* 8007: 360, 1977.

STENBJERG St., JORGENSEN J.: Activated F IX Concentrate (FEIBA) Used in the Treatment of Haemophilic Patients with Antibody to F VIII. *Acta Med. Scand*. 203: 471, 1978.

STENBJERG St., JORGENSEN J.: Resistance to Activated F IX Concentrate (FEIBA). *Scand. J. Haematol*. 18: 421, 1977.

STENBJERG St., TAURIS P., SKOTTUN T., JORGENSEN J.: Total Dental Extraction in a Patient with F VIII Inhibitor. *Thrombos. Res*. 18: 889, 1980.

SULTAN Y., BROUET J.C., DEBRE P.: Treatment of Inhibitors to Factor VIII with Activated Prothrombin Concentrate. *The New Engl.J. of Med*. 291: 1087, 1974.

WORKSHOP ON INHIBITORS TO FACTORS VIII AND IX. Vienne, 1976. Facultas Vlg., Wien, 1977.

ZWAHLEN H., BECK E.A.: Effects of Low-Dose 'Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA)' in Resistant Haemophilia. *Acta haemat*. 64: 12, 1980.

24^{e} congrès de l'ISTH, Amsterdam. A prospective, open-label, randomized, parallel study with AICC to evaluate the efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in hemophilia A or B subjects with inhibitors. Résumé n^{o} 2818, code de résumé : PB 4.58-6.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS

FEIBA NF

Complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de FEIBA NF, et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de FEIBA NF. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF est indiqué pour la maîtrise des épisodes hémorragiques spontanés, dans le cas d'interventions chirurgicales pratiquées sur des patients souffrant d'hémophilie A et B associée à la présence d'inhibiteurs et pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence d'épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants âgés de moins de six ans atteints d'hémophilie A ou B associée à la présence d'inhibiteurs.

En outre, FEIBA NF peut être utilisé dans le traitement de non-hémophiles ayant des inhibiteurs acquis contre les facteurs VIII, XI et XII si la vie du patient est mise en jeu à cause d'hémorragies importantes[5–12]. On a signalé un cas où FEIBA NF s'est avéré efficace pour le traitement d'un patient souffrant de la maladie de von Willebrand avec inhibiteur[16].

L'expérience clinique semble indiquer que les patients ayant un titre d'inhibiteur du facteur VIII inférieur à 5 UB peuvent être traités avec succès avec le facteur antihémophilique. Les patients dont le titre est compris entre 5 et 10 UB peuvent être traités au moyen du facteur antihémophilique ou FEIBA NF. Les patients dont le titre d'inhibiteur du facteur VIII est supérieur à 10 UB sont généralement réfractaires au traitement avec le facteur antihémophilique.

Directives pour le traitement de premier et de second choix :
CCAI = complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF
FAH = Facteur antihémophilique

	Situation clinique		
Titre d'inhibiteur du patient	Hémorragie mineure	Hémorragie importante	Chirurgie (d'urgence)
moins de 5 UB	FAH	FAH	FAH
5 à 10 UB	FAH CCAI	FAH CCAI	FAH CCAI
plus de 10 UB	CCAI	CCAI	CCAI

Une réponse inadéquate au traitement peut être due à une numération plaquettaire anormale ou à une perturbation de la fonction plaquettaire[13–15] qui existait déjà avant le traitement par FEIBA NF.

Les effets de ce médicament :

FEIBA NF est utilisé dans le traitement des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie A et B associée à la présence d'inhibiteurs.

Par ailleurs, FEIBA NF peut être utilisé pour le traitement des hémorragies chez les patients non hémophiles ayant développé des inhibiteurs contre les facteurs VIII, IX et XI.

FEIBA NF a été utilisé en association avec un concentré de facteur VIII au cours de l'induction d'une tolérance immunitaire (ITI) menant à l'éradication des inhibiteurs.

Quand ne pas l'employer :

L'emploi du complexe coagulant anti-inhibiteur traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF est contre-indiqué chez les patients ayant un mécanisme de coagulation normal ainsi que chez les patients présentant une hypersensibilité au produit.

Il ne doit pas être prescrit à des patients présentant des signes importants de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de fibrinolyse. Dans le cas des patients chez lesquels on a diagnostiqué une coronaropathie potentielle ou avérée, tout comme chez les patients ayant une thrombose et/ou une embolie aiguës (y compris l'infarctus du myocarde), l'administration de FEIBA NF se recommande uniquement en cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital du patient.

L'ingrédient médicinal :

Complexe coagulant anti-inhibiteur

Les principaux ingrédients non médicinaux :

Chlorure de sodium et citrate trisodique

Afin d'obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la partie 1 de la monographie.

Les formes pharmaceutiques :

Le complexe coagulant anti-inhibiteur traité à la vapeur FEIBA NF est disponible sous forme de poudre lyophilisée, et est accompagné d'un volume correspondant d'eau stérile pour préparations injectables, E.P. et d'un dispositif Baxject II Hi-Flow.

Le nombre d'unités FEIBA d'activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII est indiqué sur l'étiquette de chaque fiole (400 à 1 200 unités par 20 mL, 1 750 à 3 250 unités par 50 mL).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Importantes mises en garde et précautions d'emploi

Durant la période de pharmacovigilance, des accidents thrombotiques et thromboemboliques ont été signalés après la perfusion de FEIBA, notamment après l'administration de doses élevées et/ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque thrombotique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI et EFFETS INDÉSIRABLES).

Le complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF est indiqué uniquement chez les patients ayant des inhibiteurs circulants contre un ou plusieurs facteurs de coagulation. Il ne doit pas être employé dans le traitement des épisodes hémorragiques dus à un déficit en facteurs de coagulation, ni être prescrit à des patients présentant des signes importants de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de fibrinolyse.

Il faut redoubler de prudence si FEIBA doit être administré à des patients présentant un risque de CIVD, de thrombose artérielle ou de thrombose veineuse. Aux premiers signes ou symptômes d'un accident thrombotique et thromboembolique, il faut immédiatement mettre fin à la perfusion et instaurer les mesures diagnostiques et thérapeutiques pertinentes.

Des accidents thrombotiques et thromboemboliques, y compris la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde et l'AVC, sont survenus pendant le traitement par FEIBA. Le risque d'accidents thrombotiques et thromboemboliques (y compris la CIVD, l'infarctus du myocarde, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire) peut augmenter avec les doses élevées de FEIBA. Bon nombre de ces accidents sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg/jour ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque d'accidents thromboemboliques (p. ex. pendant la période postopératoire ou chez les sujets présentant une maladie hépatique, une infection, une inflammation, un cancer, une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde). L'éventualité de tels facteurs de risque doit toujours être prise en considération chez les patients atteints d'hémophilie congénitale ou acquise.

FEIBA peut précipiter des réactions d'hypersensibilité de type allergique qui incluent l'urticaire, l'œdème de Quincke, des manifestations gastro-intestinales, le bronchospasme et l'hypotension; ces réactions peuvent être graves et générales (p. ex. anaphylaxie avec urticaire et œdème de Quincke, bronchospasme et choc circulatoire). D'autres réactions à la perfusion comme les frissons, la pyrexie et l'hypertension ont également été signalées.

Aux premiers signes ou symptômes d'une réaction à la perfusion/réaction d'hypersensibilité, il faut cesser l'administration de FEIBA et instaurer les soins médicaux adéquats.

Une réaction d'origine anamnestique avec augmentation du titre d'inhibiteur du facteur VIII a été observée dans 20 % des cas. Les données cliniques et les données publiées indiquent que l'efficacité de FEIBA ne diminue pas.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments délivrés ou non sur ordonnance, signalez-le à votre médecin.

On a signalé que FEIBA NF a été administré simultanément avec des antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque sans entraîner de complications. Il est cependant recommandé de ne donner des antifibrinolytiques que 6-12 heures après l'administration de FEIBA NF.

Aucun essai clinique n'a été effectué sur l'administration concomitante de FEIBA et d'antifibrinolytiques, de facteurs VIIa et d'autres produits similaires.

Comme pour tout facteur de coagulation sanguine, FEIBA ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicaux avant l'application puisque cela peut nuire à l'efficacité et à l'innocuité du produit.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Reconstituer la poudre lyophilisée FEIBA avec le solvant fourni et administrer la solution par voie intraveineuse.

Toujours utiliser FEIBA en suivant à la lettre les directives fournies par votre médecin. En cas de doute, consulter votre médecin ou votre pharmacien. Votre médecin a établi la dose et les intervalles posologiques qui vous conviennent en tenant compte de la gravité de votre trouble de coagulation sanguine, du site et de l'étendue de l'hémorragie, de votre état de santé général et de votre réponse à la préparation. Ne pas changer la posologie établie par votre médecin et ne pas cesser l'administration de la préparation sans l'en aviser.

Amener le produit à température ambiante ou du corps avant l'administration.

FEIBA ne doit être reconstitué qu'immédiatement avant l'administration. Utiliser la solution immédiatement (la préparation ne contient aucun agent de conservation). Éliminer de façon appropriée les solutions qui sont troubles ou qui contiennent un dépôt. Ne pas réutiliser les fioles ouvertes. Ne pas utiliser le produit si le système de barrière stérile ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.

Dose habituelle :

En règle générale, on recommande une dose de 50 à 100 unités FEIBA de FEIBA NF par kg de poids corporel. Il y a cependant lieu de distinguer entre les indications suivantes, dont chacune a fait l'objet d'une évaluation clinique approfondie :

- Hémorragie articulaire
- Hémorragies muqueuses
- Hémorragie des tissus mous
- Autres hémorragies sévères
- Chirurgies

Ne pas dépasser la dose quotidienne de 200 U/kg de poids corporel.

Pour la prevention d'épisodes hémorragiques, prendre une dose de 85 ± 15 unités par kg de poids corporel (70 à 100 unités par kg de poids corporel) à tous les deux jours (3 à 4 fois par semaine). La dose doit être ajustée en function de la réponse clinique du patient.

Surdosage :

Le risque d'accident thrombotique et thromboembolique (y compris la CIVD, l'infarctus du myocarde, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire) peut augmenter avec des doses élevées de FEIBA. Certains accidents signalés sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque d'accidents thromboemboliques. Si on observe des signes ou des symptômes d'accidents thrombotiques ou thromboemboliques, il faut immédiatement cesser la perfusion et instaurer les mesures diagnostiques et thérapeutiques pertinentes.

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Si un ou plusieurs de ces effets secondaires deviennent graves ou si vous notez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans le présent dépliant, veuillez le signaler à votre médecin ou pharmacien.

Occasionnellement, on a observé des signes biologiques et/ou cliniques de CIVD après l'application de fortes doses de complexe coagulant anti-inhibiteur traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF (perfusion unique de plus de 100 unités par kg de poids corporel et doses journalières de 200 unités par kg de poids corporel).

Comme avec tous les produits à base de plasma humain, des réactions allergiques allant d'une faible poussée urticarienne de courte durée à une réaction anaphylactoïde sévère peuvent se manifester.

En cas d'apparition de ces signes, il y a lieu d'arrêter immédiatement l'administration de FEIBA NF.

Traiter les réactions allergiques par des antihistaminiques et des glucocorticoïdes. En cas de choc, instaurer les soins médicaux pertinents.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de FEIBA NF, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

FEIBA NF peut être gardé au réfrigérateur ou à température ambiante (entre 2 °C et 25 °C) pendant la durée de conservation du produit.

Éviter de congeler pour ne pas endommager le flacon de diluant.

Ne pas utiliser FEIBA NF au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Solutions reconstituées
Le complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré FEIBA NF ne doit être reconstitué qu'immédiatement avant l'administration. La solution doit ensuite être utilisée rapidement. Jeter toute solution non utilisée.

Instructions pour utiliser FEIBA NF

Mode d'emploi du dispositif BAXJECT II Hi-Flow :

Reconstitution de la poudre pour préparer une solution injectable

Appliquer une technique aseptique pendant tout le processus.

1. Chauffer la fiole non ouverte contenant le solvant (eau stérile pour injection, E.P.) à la température ambiante au besoin, par exemple la plonger dans un bain d'eau stérile chaude pendant plusieurs minutes (température maximum : +37 °C).

2. Enlever les capuchons des fioles contenant FEIBA et le solvant et nettoyer les bouchons de caoutchouc des deux fioles avec une solution germicide et laisser sécher. Placer les fioles sur une surface plane.

3. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en détachant la pellicule sans toucher l'intérieur (figure a). Ne pas retirer le dispositif de transfert de l'emballage.

4. Retourner l'emballage contenant le dispositif et insérer la pointe en plastique transparent au centre du bouchon de la fiole de solvant (figure b). Saisir le rebord de l'emballage et tirer sur l'emballage pour en retirer le dispositif BAXJECT II Hi-Flow (figure c). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow.

5. Le dispositif de transfert étant fixé à la fiole de solvant, retourner le système pour que la fiole de solvant se retrouve sur le dessus du dispositif. Insérer la pointe de plastique violette du dispositif BAXJECT II Hi-Flow dans le bouchon de caoutchouc de la fiole de FEIBA. Sous l'effet du vide, le solvant sera aspiré dans la fiole de FEIBA (figure d).

6. Agiter doucement la fiole jusqu'à dissolution complète de la poudre. S'assurer que FEIBA est complètement dissous, autrement la matière active ne traversera pas le filtre du dispositif.

Fig. a

Fig. b

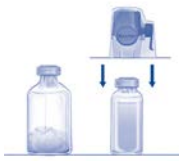


Fig. c

Fig. d

Injection/Perfusion

Appliquer une technique aseptique pendant tout le processus.

1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow. Prendre la seringue et l'insérer dans le dispositif BAXJECT II Hi-Flow (NE PAS ASPIRER D'AIR DANS LA SERINGUE) (figure e).

2. Retourner le système (la fiole de FEIBA se retrouve sur le dessus). Aspirer la solution de FEIBA dans la seringue en tirant lentement sur le piston (figure f).

3. Retirer la seringue du dispositif.

4. Injecter lentement la solution par voie intraveineuse au moyen d'un ensemble de perfusion doté d'une aiguille à ailettes.

Fig. e

Fig. f

Ne pas dépasser un débit de perfusion de 2 unités FEIBA par kilogramme de poids corporel et par minute.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous pensez avoir eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Santé Canada par l'un des moyens suivants :

Par téléphone, au numéro sans frais : 1 866 234-2345
Par télécopieur, au numéro sans frais : 1 866 678-6789
Par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Par courrier postal :
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés du Centre national des effets indésirables
Division de l'information
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, AL 0701C Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, Corporation Baxter, au :

1 800 387-8399.

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.

Dernière révision : le 17 avril 2014